Ueber Anaphylaxie und primäre Serumgiftigkeit.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

Von

Hans Simmel
approbiertem Arzt aus Charlottenburg.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Tag der Promotion: 10. Juli 1914.

Berlin 1914

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.
Referent: Geh. Med.-Rat Professor Dr. Heffter.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XXII.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Meinem Freunde

Heinrich W. Rickert

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546511_0060

Zu den frühesten Untersuchungen über das Gebiet der Immunitätsforschung, das wir jetzt als die Lehre von der Anaphylaxie bezeichnen, gehören bekanntlich die Arbeiten von Richet und Portier über die Wirkung von einmaliger und von wiederholter Injektion eines aus den Tentakeln einer Aktinienart gewonnenen spezifischen Eiweißstoffes. Jene Untersuchungen hätten noch mehr zur Aufdeckung der damals sehr dunklen Anaphylaxiefrage beigetragen, wenn dieses Material, das Richet und Portier verwandten, nicht zufällig primär toxische Eigenschaften gehabt hätte, die mit den Wirkungen des Anaphylaxiegiftes zu einer verwirrenden Interferenz führen mußten. Als die weitere Entwicklung der Serologie es mit sich brachte, daß den Versuchstieren die mannigfachsten artfremden Sera und sonstigen Körperbestandteile und -Produkte eingespritzt wurden, fand man, daß die Giftigkeit mancher Normalsera eine auffallend große ist. Eine so große, daß man sie in Versuchen, wo zu anderem Zwecken auch nur ein Bruchteil eines Kubikzentimeters injiziert werden soll, gelegentlich durchaus in Betracht ziehen muß, resp. daß Störungen durch Interferenz auftreten können.

Von den häufig zur Anwendung gelangenden Serumarten zeigt diese Eigenschaft der primären Giftigkeit — sogenannt im Gegensatz zu der ja erst bei der 2. Injektion auftretenden anaphylaktischen Giftigkeit — am stärksten das Rinderserum, welches das „klassische Anaphylaxietier", das Meerschweinchen, bei intravenöser Einverleibung oft schon in Dosen von weniger als $^1/_2$ ccm akut tötet. Nun zeigt zwar eine genaue Beobachtung

des Krankheitsverlaufes sowie des Sektionsbefundes, daß der unter primärer Giftwirkung erfolgende Tod sich von dem im anaphylaktischen Shok nicht unwesentlich unterscheidet, selbst wenn die Krankheitsdauer vom Augenblick der Injektion bis zum letzten Atemzuge des Tieres die gleiche Anzahl von Minuten beträgt. Da aber immerhin die primär tödliche Dosis auch der stärkstwirkenden Rindersera noch mehr als das zehnfache der anaphylaktisch tötlichen Dosis beträgt, so war die Vorstellung nicht a priori abzulehnen, daß die anaphylaktischen Phänomene überhaupt auf einer enorm gesteigerten „primären Giftigkeit“ beruhten. In irgendeinem Maße wirkt jedes parenteral zugeführte artfremde Eiweiß „giftig“, und daß die etwa gleiche enorme Wirksamkeit bei Reinjektion von Seris mit hoher wie von solchen mit geringer primärer Giftigkeit erreicht werden kann, ist nicht verwunderlicher oder unwahrscheinlicher, als es diese ursprünglichen Niveauunterschiede an sich sind.

Es erschien mir wünschenswert, diese mehr oder weniger supponierte Beziehung zwischen primärer Serumgiftigkeit und Anaphylaxiewirkung genauer zu untersuchen, und ich wählte als naheliegenstes Material den Meerschweinchenversuch mittelst Rinderserum. Es kam darauf an, etwa in Analogie mit dem bekannten Castellanischen Versuch, Wirkungen dadurch als von zwei verschiedenartigen Rezeptoren bedingt nachzuweisen, daß man erst „den einen“ absättigte und dann „den anderen“ also isoliert, sich manifestieren ließ. Da nun eine Immunisierung — denn als solche muß man das Außertätigkeitsetzen eines Rezeptors bezeichnen — gegen die primäre Giftwirkung von artfremdem Eiweiß im allgemeinen nicht durchführbar ist, so blieb nur der andere Weg übrig: man mußte zuerst den anaphylaktischen Reaktionskörper absättigen und dann die primäre Giftigkeit untersuchen.

Eine solche Absättigung ist bekanntlich bei sensibilisierten Tieren durch geeignete Reinjektion einer untertötlichen Dosis erreichbar, es entsteht der unter dem Namen Antianaphylaxie oder Ananaphylaxie bekannte Zustand.

Ich habe also Meerschweinchen gegen Rinderserum sensibilisiert, nach $2^1/_2$ Wochen mit einer untertötlichen Dosis reinjiziert und an diesen Tieren, sobald sie sich von dem

Shok erholt hatten, die primäre Giftigkeit von Rinderserum im Vergleich mit normalen Tieren untersucht.

Zuerst bespreche ich einige Kontrollversuche, deren Anstellung mir durch die gewählte Versuchsanordnung gegeben schien. Es mußte vor allem festgestellt werden, ob nicht dadurch, daß man denselben Meerschweinchen 2mal kurz nacheinander Rinderserum intravenös gibt, die Grenzwerte der Giftwirkung verschoben werden. Ich habe zu diesem Zweck Meerschweinchen stark giftig wirkende Mengen von Rinderserum injiziert und bereits nach 6 Stunden eine weitere Injektion vorgenommen. Tabelle I zeigt als Ergebnis mit größter Deutlichkeit, daß die Giftwirkung bei der 2. Injektion völlig unbeeinflußt ist durch die 6 Stunden vorher erfolgte 1. Vergiftung, selbst wenn diese eine schwere war.

Tabelle I.

Die Meerschweinchen erhielten die verzeichneten Dosen von frischem aktivem Rinderserum intravenös.

Tier No.	Gewicht	erhielt um 12^h mittags	Erfolg	erhielt sodann um 6^h nachmittags	Erfolg
1	297	0,4	4′ ganz schlapp, dann Krämpfe, 9′ †	—	—
2	300	0,3	Tier schwer krank, erholt sich	0,5	3′ Krämpfe, Lähmung der Hinterbeine, 5′ †
3	300	0,2	2′ Krämpfe, erholt sich	0,35	2′ sehr krank, Krämpfe, erh. sich
4	298	0,15	Tier sehr erregbar, Zittern, erholt sich	0,4	3′ Lähmung der Hinterbeine, sehr schlapp, 24′ †
5	300	—	—	0,4	2′ Krämpfe, nach 9′ †

Zweitens machte ich in der Erwägung, daß die während eines anaphylaktischen Shoks und seiner eventuellen Reparation im Organismus sich abspielenden Vorgänge uns durchaus noch nicht in ihrer Gesamtheit bekannt und durchsichtig sind, folgenden Versuch, um festzustellen, daß die Bedingungen für das Zustandekommen der primären Giftwirkung im antianaphylaktischen Zustand nicht verschoben sind. Ich sensibilisierte Meerschweinchen mit Hammelserum, reinjizierte nach $2^1/_2$ Wochen eine untertötliche Dosis und bestimmte an diesen nun antianaphylaktischen Tieren die tötliche Dosis von

Rinderserum im Vergleich mit normalen Tieren (Tabelle II und III). Es ergibt sich, daß der Giftigkeitswert für die anti-

Tabelle II.

8 Merschweinchen wurden am 2. V. mit 0,01 Hammelserum subkutan sensibilisiert, am 21. V. mit Hammelserum intravenös resp. intraperitoneal reinjiziert mit den verzeichneten Dosen.

Tier No.	Gewicht	Dosis intravenös	Erfolg
21	300	0,02	5′ †, typisch anaphylaktisch
22	300	0,01	6′ †, „ „
24	320	0,005	2′ Krämpfe, erholt sich, nach 2^h Temp. 36,4°
23	300	0,0025	krank, nach 12′ Temp. 35,3°, bald ganz erholt
		Dosis intraperitoneal	
27	300	0,08	Temp. nach 2^h 34,2°; erholt sich völlig
28	320	0,08	„ „ 1½^h 35,6°; „ „ „
25	320	0,05	„ „ 1½^h 33,7°; „ „ „
26	310	0,05	„ „ 1½^h 33,2°; „ „ „

Tabelle III.

Die primäre Giftigkeit frischen aktiven Rinderserums gegenüber unvorbehandelten Meerschweinchen und gegenüber den nach Tabelle II überlebenden, gegen Hammelserum antianaphylaktischen Meerschweinchen.

Tier No.	Gewicht	Dosis intravenös	Erfolg
		neue Tiere	
30	310	1,0	3½′ Kollaps, Krämpfe, Rückenlage, 9′ †, Lunge stark hyperämisch
29	300	0,8	7′ Kollaps; unter zunehmender Erschlaffung † nach 1½^h
32	290	0,6	sehr schlapp, 32′ †
31	300	0,4	leicht krank, nach 1^h ziemlich schlapp, Temp. 31,6°; nach 5^h †.
		antianaphylaktische Tiere	
27	300	1,0	4′ Kollaps, Krämpfe, Rückenlage, † 58′
23	300	1,0	3′ †; Verlauf völlig wie anaphylakt. Shok; Sektion dementsprechend
25	320	0,9	1½′ Krämpfe, die schnell wieder aufhören; dann sehr schlapp; 27′ † im Kollaps
26	310	0,8	4′ †, typisch „anaphylaktisch“
24	320	0,6	1′ Krämpfe, hören schnell auf; Tier etwas krank; 25′ Temp. 33,9°, Tier erholt sich allmählich
28	320	0,4	6′ Tier deutlich krank; 50′ Temp. 35,3°; erholt sich

anaphylaktischen und für die normalen Tiere nahezu der gleiche ist. Eine geringe Abschwächung der Reaktionsfähigkeit bei den vorbehandelten Tieren ist allerdings vorhanden. Da nun der im anaphylaktischen Shok in die Erscheinung tretende Giftstoff, der nach Friedberger Anaphylatoxin genannt wird, ein unspezifisches Gift ist, so muß man annehmen, daß eine beliebige Eigenschaft eines Tieres im Zustand der Antianaphylaxie nach zweimaliger Injektion von Rinderserum nicht wesentlich mehr verändert ist, als nach entsprechender Behandlung mit Hammelserum[1]).

Eine besondere Besprechung erfordern an dieser Stelle die Tiere No. 23 und 26. Wie ersichtlich, sind diese bei Dosen, die im Bereich der tötlichen lagen, sehr viel schneller eingegangen, als andere Tiere bei gleicher Dosis, und, was das auffallendste ist, unter den klassischen Erscheinungen des akutesten anaphylaktischen Shoks. Das ist so überraschend, daß man vielleicht an einen Versuchsfehler denken wird. Ein solcher ist aber mit Sicherheit auszuschließen, vielmehr erscheint mir folgende Deutung plausibel: Die Tiere waren 48 Stunden vorher in einen leichten anaphylaktischen Shok versetzt worden, der sich in Senkung der Körpertemperatur und anderen leichten Krankheitssymptomen bemerkbar gemacht hatte. Die schweren Shokphänome waren infolge der zu geringen Reinjektionsdosen nicht zum Ausbruch gekommen. Man muß sich nun doch vorstellen, daß der zum Tode führende akute Krampfanfall mit all den zugehörigen Symptomen, den wir als typisch für den anaphylaktischen Zustand kennen, auf dem Ablaufen eines durch die gesamte Konstitution des Tieres bedingten und mit ihr gegebenen „Mechanismus“ beruht.

Ich möchte hier zum Vergleich den klassischen epileptischen Anfall des Menschen anführen. Auch von diesem

1) Anm. bei der Korrektur: Das eben jetzt lebhaft diskutierte Problem der Spezifizität der Antianaphylaxie (Bessau und seine Mitarbeiter, Friedberger und Szymanowski) hat, wie mit einem Worte hervorgehoben sein mag, mit Fragestellung und Methodik dieser Studie nichts zu tun: während man dort untersucht, wie das antianaphylaktische Tier sich gegen ein anderes anaphylaktisches Gift verhält, fahnde ich nach anderweitigen Wirkungen des anaphylaktisch vergiftenden Serums.

wird angenommen, daß sein Ablauf bedingt ist durch einen in der allgemeinen Konstitution des Menschen vorgezeichneten „Mechanismus“. Und zwar kann dieser unter sehr verschiedenen Bedingungen zur Manifestation kommen: Gerade so gut durch den (uns noch unbekannten) Reiz der „genuinen“ Epilepsie, wie durch einen raumbeengenden Prozeß im Schädel, wie durch mancherlei andere Ursachen.

Mir scheint nichts naheliegender als anzunehmen, daß auch der bis in alle Einzelheiten „typische“ Symptomenkomplex des anaphylaktischen Shoks nicht ausschließlich durch Reinjektion von artfremdem Eiweiß ausgelöst werden kann. Wir kennen vorläufig noch keinen anderen Auslösungsmodus als den üblichen. Vielleicht ist auch aus irgend einem technischen Grunde ein solcher anderer Modus unausführbar. Wenn aber ein Tier durch Reinjektion einer untertötlichen Dosis des betreffenden artfremden Serums dem Ablaufen des typischen Shoks ganz nahe gebracht ist, so könnte wohl die Reizschwelle dadurch so verschoben werden, daß nun ein sehr starker Reiz — der ja mit der intravenösen Injektion einer tödlichen oder nahezu tödlichen Menge eines primärgiftigen Serums gesetzt ist — daß ein solcher heftiger Reiz, auch wenn er nicht „spezifisch“ ist, den seiner Manifestation schon so nahe gebrachten „anaphylaktischen“ Symptomenkomplex in die Erscheinung treten läßt. In Analogie zu dem jetzt häufig gebrauchten Ausdruck Krankheitsbereitschaft (Diathese) möchte ich sagen, daß das antianaphylaktische Tier sich im Zustand einer „Shokdiathese“ befindet. Da von den beiden Tieren, die Anlaß zu diesen Bemerkungen gaben, das eine durch intravenöse, das andere durch intraperitoneale Reinjektion antianaphylaktisch gemacht worden war, so ist klar, daß nicht technische Zufälligkeiten der Applikationsweise hier irgendwie im Spiele sein können [1]).

---

1) Anmerkung. Analoge Vorgänge sind übrigens im Gebiet der Anaphylaxie bereits bekannt, so z. B. der von E. Benjamin beschriebene Fall eines Heufieberkranken, der einmal mit Diphtherie-(Pferde-)Serum gespritzt worden war. Als dieser in einer heufieberfreien Jahreszeit mit Pferdeserum reinjiziert wurde, reagierte er mit einem schweren heuasthmaähnlichen Anfall.

Zur Technik aller vorliegenden Versuche sei noch bemerkt, daß bei der Sensibilisierung die betreffende Serummenge stets mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1,0 ccm verdünnt subkutan verabreicht wurde, daß auch im Uebrigen die injizierten Mengen stets zwischen 1,0 und 0,1 ccm lagen. Schädigung der Tiere durch eine Ueberlastung des Gefäßsystems bei der intravenösen Injektion war also ebenso auszuschließen wie ungenaue Dosierung infolge Anwendung zu kleiner Mengen. Freilich mußten häufig mehrere Rindersera durchprobiert werden, ehe wieder eins von hinreichend hoher primärer Toxizität gefunden wurde.

Ich komme zur Schilderung meiner beiden Hauptversuche. Im ersten waren 8 Meerschweinchen mit 0,01 Rinderserum sensibilisiert und am 17. Tage reinjiziert worden (Tabelle IV).

Tabelle IV.

1. Versuchsreihe. Vorbereitender Anaphylaxieversuch.

8 Meerschweinchen von je etwa 300 g erhielten am 6. IV. je 0,01 ccm Rinderserum subkutan. Am 23. IV. Reinjektion von Rinderserum intravenös.

Tier No.	Gewicht am 23. IV.	Dosis der intravenösen Reinjektion	Erfolg
90	390	0,02	6′ †
97	395	0,01	5′ † Krankheitsverlauf und Sektionsbefund
98	390	0,0025	4′ † typisch für anaphylaktischen Tod
99	350	0,0012	4′ †
87	400	0,005	3′ Krämpfe, dann schlapp, 30′ erholt sich
88	370	0,0037	2′ „ schwer krank, 30′ Temp. 31,3°, erholt sich gut
89	350	0,0025	wenig krank, schnell erholt
100	400	0,0006	bleibt gesund.

Es ergab sich hier leider kein sicherer Grenzwert für die akut tötliche Dosis. Ich glaube die Schuld dafür dem zur Reinjektion verwendeten Rinderserum beilegen zu müssen. Denn aus dem ungewöhnlich geringen Wert seiner primären Giftigkeit (Tod eines Meerschweinchens erst bei 0,8—1,0 ccm) läßt sich schließen, daß es irgendwie nicht ganz einwandfrei war. Eine andere Erklärung der nicht gleichmäßigen Empfindlichkeit wäre darin zu finden, daß die Tiere während der Inkubationszeit ein Körpergewicht von nahezu 400 g erreicht hatten. Solche Tiere sind (Friedberger) gerade wie zu kleine Tiere von etwa 100 g (Friedberger und H. Simmel) nicht ganz so geeignet zum Anaphylaxieversuch wie die Tiere von 200—300 g.

Tabelle V.

Die primäre Giftigkeit frischen aktiven Rinderserums gegenüber unvorbehandelten Meerschweinchen und gegenüber den nach Tabelle IV überlebenden.

Tier No.	Gewicht	Dosis intravenös	Erfolg
			neue Tiere
17	260	0,6	4′ † } Sektion: Die Lunge ist stets etwas gebläht,
16	250	0,5	13′ † } aber dabei hyperämisch; im Gegensatz
18	250	0,5	13′ † } zu dem blassen Organ anaphylaktisch
19	260	0,4	27′ † } gestorbener
20	250	0,3	nur etwas schlapp, erholt sich gut.
			antianaphylaktische Tiere (17^{h} nach der Reinjektion)
89	350	1,0	4′ † } Sektion: wie oben
87	400	0,8	5′ † }
100	400	0,7	1′ Krämpfe; Krankheitsablauf wie im anaphylaktischen Shok; 3′ †. Sektion: Lunge viel blasser als bei den anderen Tieren
88	370	0,6	5′ †. Befund wie bei No. 89 und 87.

Am folgenden Tage bestimmte ich nun (Tabelle V) zuerst die akut tötliche Dosis eines neuen frischen Rinderserums für normale Meerschweinchen. Sie lag für 250 g Tiere bei 0,5. Der Tod nach 0,4 erfolgte nicht so akut, daß er sich mit den folgenden Versuchen gut vergleichen ließe. Da meine antianaphylaktischen Tiere sich, wie gesagt, zu einem erheblich höheren Gewicht (350—400) entwickelt hatten und ich mich vor allem überzeugen wollte, ob etwa eine wesentliche Herabsetzung der Giftempfindlichkeit eingetreten wäre, injizierte ich die verzeichneten hohen Dosen. Es ergibt sich, daß die Menge, die akuten Tod herbeiführt, genau die gleiche ist, wie bei den unvorbehandelten Tieren, resp. daß keinesfalls eine größere Dosis erforderlich ist. Denn zur Bestimmung des unteren Grenzwertes hatte ich leider nicht mehr Tiere zur Verfügung.

Eine besondere Besprechung erfordert hier das Tier No. 100. Der Tod dieses Tieres erfolgte nicht nur besonders rasch, trotz größeren Körpergewichts und kleinerer Dosis rascher als bei Tier 89, sondern der ganze Krankheitsablauf war typisch für einen anaphylaktischen Shok und die Sektion ergab ebenfalls die typisch blasse Lunge der so gestorbenen Tiere, in auffallendem Gegensatz zu der zwar auch ein wenig geblähten,

aber erheblich dunkler geröteten Lunge der an primärer Giftwirkung eingegangenen Tiere[1]). Der Fall ist entweder als Manifestation der anaphylaktischen Shokdiathese (s. oben) zu erklären, oder, was mir wahrscheinlicher ist, einfach folgendermaßen:

Das Tier hatte zwecks Herbeiführung des antianaphylaktischen Stadiums nur 0,0006 ccm Rinderserum bekommen, eine zur Absättigung des anaphylaktischen Antikörpers eben nicht ausreichende Dosis, so daß bei diesem Tier die anaphylaktische Reaktion überhaupt erst bei dieser Nachinjektion zum Ablauf kommen konnte. Dieser zufällige Umstand ließ mit um so größerer Deutlichkeit erkennen, daß der Tod der anderen Tiere nicht etwa auch als jetzt erst richtig ausgelöste Anaphylaxie zu erklären ist, sondern daß er ganz anders, und zwar völlig gleichartig mit dem der Kontrolltiere eintrat. Es war dies ja auch deswegen wahrscheinlich, weil die anderen Tiere alle eine relativ sehr hohe Reinjektionsdosis erhalten hatten, das 2—4-fache von derjenigen, die ein Tier (No. 99, Tabelle IV) sogar getötet hatte.

Ich bespreche nun die 2. Versuchsreihe, bei der mir mehr Tiere zur Verfügung standen und die daher wirklich vollständig durchgeführt werden konnte (Tabelle VI—VIII). Sensibilisierung usw. wie im vorigen Versuch. Akut tötliche Reinjektionsdosis diesmal genau 0,01 (Tabelle VI). 12 Tiere erhalten $^1/_2$—$^1/_{16}$ dieser Dosis zur Absättigung des anaphylaktischen Antikörpers. Am folgenden Tage zeigte sich jedoch (Tabelle VII), daß diese Absättigung nicht oder jedenfalls nur zum geringsten Teil erreicht war, denn 0,2—0,3 eines Rinderserums, dessen primäre Giftigkeit bei Kontrolltieren erst bei 0,4 anfing, bewirkte akuten Tod, und zwar unter den Erscheinungen des klassischen anaphylaktischen Shoks. Daß es sich etwa um eine Manifestation der „Shokdiathese“ handelt, schließe ich deswegen als höchst unwahrscheinlich aus, weil ich eine solche erstens nicht bei so kleinen Dosen und zweitens auch niemals bei einer solchen Serie von Tieren

1) Die histologische Untersuchung zeigte, daß es sich bei den letztgenannten Tieren nicht nur um eine Hyperämie der Lungen handelt. Es finden sich zahlreiche Blutungen aus kapillären sowie auch aus größeren Gefäßen.

Tabelle VI.

2. Versuchsreihe. Vorbereitender Anaphylaxieversuch.

14 Meerschweinchen im Gewicht von je etwa 240 g erhielten am 29. IV. je 0,01 ccm Rinderserum subkutan. Am 15. V. Reinjektion von Rinderserum intravenös.

Tier No.	Gewicht am 29. IV.	Gewicht am 15. V.	Reinjektionsdosis	Erfolg
101	245	300	0,01	4′ † } Verlauf und Sektionsbefund typisch
105	220	260	0,01	4½′ † } für anaphylaktischen Shok
102	250	300	0,005	schwer krank, 2′ Krämpfe, 30′ Temp. 31,7°, erholt sich, 2h Temp. 36,3°
103	240	295	0,0025	schwer krank, 3′ Krämpfe, 20′ Temp. 32,6°, erholt sich, 2h Temp. 36,9°
109	220	285	0,0025	krank, 3′ Krämpfe, erholt sich, 1h Temp. 35,6°, 4h 37,5°
110	238	280	0,0018	leicht krank, kein wesentlicher Temperatursturz
104	240	390	0,0012	„ „ 5′ ein geringer Krampf, Temp. fällt bis 35,2°
106	235	300	0,0012	leicht krank, Temp. fällt bis 35,1°
107	238	300	0,0012	„ „ „ „ „ 35,2°
108	240	300	0,0012	„ „ „ „ nicht wesentlich
111	240	300	0,0012	„ „ „ „ bis 34,6°
112	230	250	0,0006	bleibt gesund
113	240	280	0,0006	leicht krank, Temp. fällt bis 35,2°
114	245	290	0,0006	„ „ „ „ bis 35,8°.

Tabelle VII.

Fortsetzung des vorbereitenden Versuches.

Die nach Tabelle VI überlebenden Meerschweinchen erhalten 28h nach der Reinjektion abermals frisches aktives Rinderserum intravenös.

Tier No.	Dosis	Erfolg
113	0,7	3′ † } im typischen anaphylaktischen Shock.
110	0,4	4′ †
102	0,3	6′ †
108	0,3	4′ †
109	0,2	4′ †

Da also ein antianaphylaktischer Zustand nicht erzielt worden ist, erhalten folgende Tiere Rinderserum intraperitoneal:

103	0,05	1h Temp. 31,5°, erholt sich gut
111	0,05	8′ leicht krank, Temp. fällt bis 35,3°
107	0,05	keine Krankheitszeichen
112	0,05	10′ Tier etwas unruhig, sonst nicht krank
104	0,03	Temp. fällt bis 35,3°, sonst nicht krank
106	0,03	bleibt gesund
114	0,02	13′ Zittern; kein wesentlicher Temperatursturz.

beobachtet hatte. Auch spricht der Befund bei Tier 102, das die größte Reinjektionsdosis erhalten hatte und jetzt alle anderen Tiere zeitlich überlebte, dafür, daß hier eine Absättigung des anaphylaktischen Antikörpers angedeutet in die Erscheinung trat. —

Es erhalten nun der Rest der Tiere intraperitoneal das 2—5-fache der bei intravenöser Einverleibung tötlichen Dosis. Die Tiere werden meist krank, überleben aber sämtlich den Eingriff und erscheinen wieder ganz munter, als sie nach 18 Stunden von neuem vorgenommen werden. Und jetzt ergibt sich (Tabelle VIII), daß von einer anaphylaktischen Reaktion keine Rede mehr sein kann, daß die akut tötliche Dosis bei 0,4—0,5 liegt, also genau dem Wert des Kontrollversuches (0,4) entsprechend. Die etwas schwereren Krankheitssymptome bei den Tieren, die eine untertötliche Dosis erhielten, erklären sich leicht dadurch, daß die Tiere eben schließlich doch durch die kurz voraufgegangenen zwei Operationen ein wenig mitgenommen waren.

Tabelle VIII.

Die primäre Giftigkeit frischen aktiven Rinderserums gegenüber unvorbehandelten Meerschweinchen und gegenüber den nach Tabelle VII überlebenden.

Tier No.	Gewicht	Dosis intravenös	Erfolg
			neue Tiere
115	270	0,7	3′ Krämpfe, schlapp, 7′ †
116	270	0,6	5′ schlapp, Krampf, 9′ †
117	280	0,4	9′ leichte, dann starke Krämpfe, 17′ †
118	260	0,2	5′ unruhig, 1^{h} Temp. 35,4°, erholt sich völlig.
			antianaphylaktische Tiere (18^{h} nach der intraperitonealen Reinjektion)
103	295	0,8	1′ Krämpfe, sehr heftig; 3′ große Atemzüge, dann wieder kleinere bei Nasenatmung, 4′ †. Sektion: Lunge mäßig gebläht, blutreich
112	250	0,5	2′ krank; 4′ Taumeln; 8′ Kollaps; 25′ †. Sektion: Lunge kollabiert
104	290	0,4	3′ schwerster Kollaps; 50′ Temp. 28,5°; 5^{h} 33,8°. Tier erholt sich
111	300	0,3	4′ †. Verlauf und Sektionsbefund: typisch anaphylaktisch
106	300	0,2	5′ Kollaps, leichte Krämpfe; 1^{h} Temp. 31,4°, 5^{h} 37,4°.
114	290	0,1	2′ Krämpfe, sehr schwer krank; 9′ Temp. 33,5°; 1^{h} 36,2°. Tier erholt sich
107	300	0,1	2′ schwer krank, erholt sich; 25′ Temp. 34,2°; 2^{h} 36,2°.

Bei Tier No. 111 glaube ich in Anbetracht der ziemlich hohen intraperitoneal verabreichten Reinjektionsdosis nicht annehmen zu dürfen, daß damals die Absättigung des anaphylaktischen Antikörpers eine ganz unvollständige gewesen sei und daß erst jetzt die echte anaphylaktische Reaktion stattgefunden habe; sondern ich meine, daß dies Tier in den Zustand der anaphylaktischen Shokdiathese gelangt war und daher auf die energische, wenn gleich jetzt qua Anaphylaxie als unspezifisch zu bezeichnende Vergiftung mit 0,3 Rinderserum mit dem „anaphylaktischen Symptomenkomplex“ reagiert hat. — Es sei übrigens ausdrücklich hervorgehoben, daß das Gesamtresultat der Untersuchung von der Deutung dieser Nebenbefunde in keiner Weise beeinflußt werden kann, da nur eine Herabsetzung, nicht aber eine Steigerung der Empfindlichkeit, wie sie hier diskutiert wird, darauf einwirken würde. —

Soweit meine Beobachtungen. Es fragt sich, welche Schlüsse man daraus ziehen soll. „Corpora non agunt nisi fixata“. In diesem Falle muß man den Satz umkehren und sagen: Wenn eine Giftwirkung eintritt, muß auch eine Giftbindung eingetreten sein, muß mit anderen Worten ein Rezeptor für das Gift vorhanden gewesen sein. Da im letzten Versuch das 20-fache (0,2) der anaphylaktisch akut tötlichen Dosis (0,01) ertragen wurde, darf behauptet werden, daß der anaphylaktische Antikörper praktisch komplett abgesättigt war. (Daß diese Dosis nicht etwa „zu groß“ für die Auslösung typischer Anaphylaxie war, hatte sich daraus ergeben [Tabelle VII, oben], daß selbst die 70-fache tödliche Dosis noch das klassische Symptomenbild des anaphylaktischen Shoks herbeigeführt hatte.) Dieser „Anaphylaxie-Rezeptor“ war als nicht vorhanden anzusehen und wenn er zu einem irgend beträchtlichen Teile identisch wäre mit dem Rezeptor der primären Giftwirkung, so hätte eine „Immunität infolge von Rezeptorenmangel“, d. h. eine Resistenzsteigerung gegenüber dieser primären Giftwirkung Platz greifen müssen. Da dies nicht der Fall war, die Tiere vielmehr bei der gleichen Dosis eingingen, wie die Kontrollen, unter denselben Erscheinungen und den gleichen Sektionsbefund boten, so ist zu schließen, daß die normalen Rezeptoren der primären Giftwirkung bei den Tieren

vorhanden waren, also mit einem verschwundenen anaphylaktischen „Rezeptor“ (Reaktionskörper) nichts zu tun haben.

Verwunderlich ist dieses Ergebnis eigentlich nicht. Es handelt sich eben darum, daß für ein höchstkompliziertes Eiweißmolekül als Ganzes andere Rezeptoren bestehen können als für seinen Abbau, resp. für gewisse seiner Abbauprodukte, wenn diese auch selbst noch hochmolekular sind. Aber es besteht ja ein sehr wesentlicher Unterschied. Die primäre Giftigkeit von Rinderserum, z. B. im Vergleich mit Hammelserum, beruht doch nach allgemeiner Annahme nicht auf grobchemischen Differenzen, sondern auf feinsten strukturellen, artspezifischen Unterschieden. Im Anaphylaxieversuch dagegen ist zwar die Aufspaltung ein spezifischer Prozeß, das Anaphylatoxin aber, d. h. das giftig wirkende Agens, ist unspezifisch. Daß für Gifte, die sich bei genauer Betrachtung als so wesenverschieden erweisen, eine Rezeptorengemeinschaft nicht besteht, ist verständlich.

Zusammenfassung.

Die primäre Giftigkeit von frischem aktivem Rinderserum ist die gleiche für dagegen antianaphylaktische Meerschweinchen wie für ganz unvorbehandelte Tiere.

Da die genaue Kontrolle der Versuchsbedingungen keine Verschiebung des Giftwertes ergibt, welcher eine anders gerichtete im Enderfolg kompensieren und dadurch das Ergebnis verschleiern könnte, wird geschlossen, daß der Rezeptor der primären Giftigkeit von der Absättigung des anaphylaktischen Antikörpers nicht mitbetroffen wird, also von ihm durchaus verschieden ist.

Lebenslauf.

Ich, Hans Eugen Simmel, wurde am 6. April 1891 zu Charlottenburg geboren als Sohn des Universitätsprofessors Dr. Georg Simmel und seiner Frau Gertrud geb. Kinel. Ich gehöre der evangelischen Landeskirche an.

Nachdem ich längere Jahre hindurch einzeln unterrichtet worden war, besuchte ich vom Oktober 1905 ab die Kaiser-Friedrich-Schule (humanistisches Gymnasium) in Charlottenburg und verließ sie zu Ostern 1908 mit dem Zeugnis der Reife.

Ich studierte Medizin an den Universitäten Berlin, Würzburg, Berlin, München, Berlin. Medizinalpraktikant war ich an der Poliklinik der I. inneren Klinik der Charité in Berlin und an der Universitäts-Kinderklinik in München. Zur Zeit bin ich mit wissenschaftlichen Arbeiten am Pharmakologischen Institut in Heidelberg beschäftigt.